

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. Januar 2001 (04.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/00573 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07C 311/16,  
C07D 295/22, C07C 311/20, 311/29, 311/21, C07D  
217/02, C07C 311/39, A61K 31/18, 31/445

30, D-65795 Hattersheim (DE). STILZ, Hans, Ulrich; Jo-  
hannesallee 18, D-65929 Frankfurt (DE). LANG, Hans-  
Jochen; Rüdesheimer Strasse 7, D-65719 Hofheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05370

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Juni 2000 (10.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 29 076.8 25. Juni 1999 (25.06.1999) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND  
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

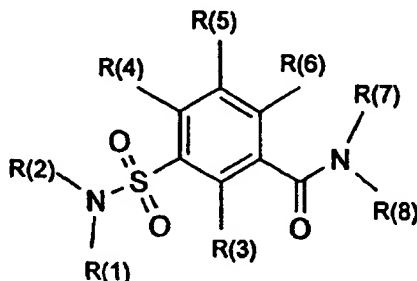
(72) Erfinder: BRENDL, Joachim; Landgrabenstrasse 23,  
D-61118 Bad Vilbel (DE). GERLACH, Uwe; Im Heideck

Veröffentlicht:  
— Mit internationalem Recherchenbericht.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: INDANYL-SUBSTITUTED BENZOLE CARBONAMIDE, METHOD FOR THE PRODUCTION OF THE SAME,  
USE THEREOF AS A MEDICAMENT AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING THE SAME

(54) Bezeichnung: INDANYLSUBSTITUIERTE BENZOLCARBONAMIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG,  
IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENT SOWIE SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein R(1) to R(8) have the meanings given in the claims. Said compounds act upon the Kv1.5 potassium canal and inhibit a potassium flux, known as an "ultra-rapidly activating delayed rectifier" in the human atrium. The compounds are therefore particularly suitable for use as novel anti-arrhythmic active ingredients, in particular, for the treatment and prophylaxis

of atrial arrhythmia, e.g. atrial fibrillation (AF) or atrial flutter.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), in der R(1) bis R(8) die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, wirken auf den Kv1.5-Kalium-Kanal und inhibieren einen als "ultra-rapidly activating delayed rectifier" bezeichneten Kaliumstrom im humanen Herzvorhof. Sie sind deshalb ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhofflattern (atriales Flattern).

WO 01/00573 A1



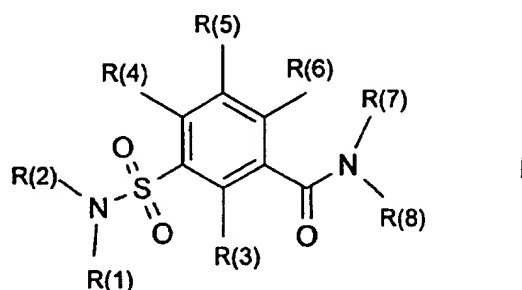
*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Beschreibung

Indanylsubstituierte Benzolcarbonamide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre

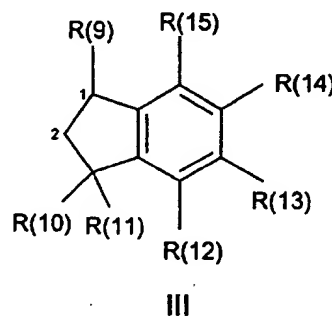
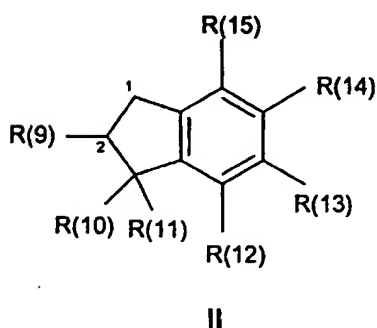
5 Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



in der R(8) entweder für einen 1-Indanylrest der Formel II oder für einen 2-

10 Indanylrest der Formel III steht,



und worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(9), R(10), R(11), R(12), R(13), R(14) und R(15) die im folgenden angegebenen Bedeutungen haben, ihre

15 Herstellung und ihre Verwendung, insbesondere in Arzneimitteln.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken auf den sogenannten Kv1.5-Kalium-Kanal und inhibieren einen als „ultra-rapidly activating delayed rectifier“ bezeichneten Kaliumstrom im humanen Herzvorhof. Die Verbindungen sind deshalb

20 ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhofflattern (atriales Flattern).

Vorhofflimmern (AF) und Vorhofflattern sind die häufigsten anhaltenden Herzarrhythmien. Das Auftreten erhöht sich mit zunehmenden Alter und führt häufig zu fatalen Folgeerscheinungen, wie zum Beispiel Gehirnschlag. AF betrifft ca. 1  
5 Millionen Amerikaner jährlich und führt zu mehr als 80.000 Schlaganfällen jedes Jahr in den USA. Die zur Zeit gebräuchlichen Antiarrhythmika der Klasse I und III reduzieren die Wiederauftrittsrate von AF, finden aber wegen ihrer potentiellen proarrhythmischen Nebenwirkungen nur eingeschränkte Anwendung. Deshalb besteht eine hohe medizinische Notwendigkeit für die Entwicklung besserer  
10 Medikamente zur Behandlung atrialer Arrhythmien (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094 - 1106; „Newer developments in the management of atrial fibrillation“).

Es wurde gezeigt, daß den meisten supraventrikulären Arrhythmien sogenannte „Reentry“ Erregungswellen unterliegen. Solche Reentries treten dann auf, wenn das  
15 Herzgewebe eine langsame Leitfähigkeit und gleichzeitig sehr kurze Refraktärperioden besitzt. Das Erhöhen der myokardialen Refraktärzeit durch Verlängerung des Aktionspotentials ist ein anerkannter Mechanismus, um Arrhythmien zu beenden bzw. deren Entstehen zu verhindern (T.J. Colatsky et al, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 - 140; „Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action“). Die  
20 Länge des Aktionspotentials wird im wesentlichen bestimmt durch das Ausmaß repolarisierender  $K^+$ -Ströme, die über verschiedene  $K^+$ -Kanäle aus der Zelle herausfließen. Eine besonders große Bedeutung wird hierbei dem sogenannten "delayed rectifier"  $I_K$  zugeschrieben, der aus 3 verschiedenen Komponenten besteht:  $I_{K_r}$ ,  $I_{K_s}$  und  $I_{K_{ur}}$ .

25 Die meisten bekannten Klasse III- Antiarrhythmika (z.B. Dofetilide, E4031 und d-Sotalol) blockieren überwiegend oder ausschließlich den schnell aktivierenden Kaliumkanal  $I_{K_r}$ , der sich sowohl in Zellen des menschlichen Ventrikel als auch im Vorhof nachweisen läßt. Es hat sich jedoch gezeigt, daß diese Verbindungen bei  
30 geringen oder normalen Herzfrequenzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko aufweisen, wobei insbesondere Arrhythmien, die als "Torsades de pointes" bezeichnet werden, beobachtet wurden (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B-49B; „Current status of class III antiarrhythmic drug therapy“). Neben diesem hohen, zum Teil tödlichen Risiko bei niedriger Frequenz, wurde für die  $I_{K_r}$ -Blocker ein

Nachlassen der Wirksamkeit unter den Bedingungen von Tachykardie, in der die Wirkung gerade benötigt wird, festgestellt („negative use-dependence“).

Während einige dieser Nachteile durch Blocker der langsam aktivierenden

- 5 Komponente ( $IK_s$ ) möglicherweise überwunden werden können, wurde deren Wirksamkeit bisher nicht bewiesen, da keine klinischen Untersuchungen mit  $IK_s$ -Kanalblockern bekannt sind.

- 10 Die „besonders schnell“ aktivierende und sehr langsam inaktivierende Komponente des delayed Rectifier  $IK_{ur}$  (=ultra-rapidly activating delayed rectifier), die dem Kv1.5-Kanal entspricht, spielt eine besonders große Rolle für die Repolarisationsdauer im menschlichen Vorhof. Eine Inhibierung des  $IK_{ur}$ -Kaliumauswärtsstroms stellt somit im Vergleich zur Inhibierung von  $IK_r$  bzw.  $IK_s$  eine besonders effektive Methode zur Verlängerung des atrialen Aktionspotentials und damit zur Beendigung bzw.
- 15 Verhinderung von atrialen Arrhythmien dar.

- Im Gegensatz zu  $IK_r$  und  $IK_s$ , die auch im menschlichen Ventrikel vorkommen, spielt der  $IK_{ur}$  zwar eine bedeutende Rolle im menschlichen Vorhof, jedoch nicht im Ventrikel. Aus diesem Grunde ist bei Inhibierung des  $IK_{ur}$ -Stroms im Gegensatz zur
- 20 Blockade von  $IK_r$  oder  $IK_s$  das Risiko einer proarrhythmischen Wirkung auf den Ventrikel von vornherein ausgeschlossen. (Z. Wang et al, Circ. Res. 73, 1993, 1061 - 1076: „Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes“; G.-R. Li et al, Circ. Res. 78, 1996, 689 - 696: „Evidence for Two Components of Delayed Rectifier  $K^+$ -Current in Human Ventricular Myocytes“; G. J.
- 25 Amos et al, J. Physiol. 491, 1996, 31 - 50: „Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes“).

- Selektive Blocker des  $IK_{ur}$  bzw. Kv1.5-Kanals sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Für zahlreiche pharmazeutische Wirkstoffe (z.B. Tedisamil,
- 30 Bupivacaine oder Sertindole) wurde zwar eine blockierende Wirkung auf den Kv1.5-Kanal beschrieben, doch stellt die Kv1.5-Blockade hier jeweils nur eine Nebenwirkung neben anderen Hauptwirkungen der Substanzen dar. In WO 98 04 521 werden Aminoindane als Kaliumkanalblocker beansprucht, die den Kv1.5-Kanal blockieren. Allerdings wird für diese Verbindungen auch eine äquipotente Wirkung

auf den Kv1.3-Kanal beschrieben. Eine Blockade des Kv1.3-Kanals, der eine Rolle in menschlichen T-Lymphozyten spielt, führt zu einer immunsuppressiven Wirkung, die als Nebenwirkung eines chronisch zu verabreichenden Antiarrhythmikums nicht erwünscht ist. In den Anmeldungen WO 98 18 475 und WO 98 18 476 wird die

5 Verwendung verschiedener Pyridazinone und Phosphinoxide als Antiarrhythmika beansprucht, die über eine Blockade des  $IK_{ur}$  wirken sollen. Allerdings wurden diese Verbindungen ursprünglich (WO 96 25 936) ebenfalls als Immunsuppressiva beschrieben, so daß Ihre medizinische Verwendbarkeit zur Behandlung von Vorhoffarrhythmien zweifelhaft erscheint.

10

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen potente Blocker des humanen Kv1.5-Kanals sind. Sie können deshalb verwendet werden als neuartige Antiarrhythmika mit besonders vorteilhaftem Sicherheitsprofil.

Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Behandlung supraventrikulärer

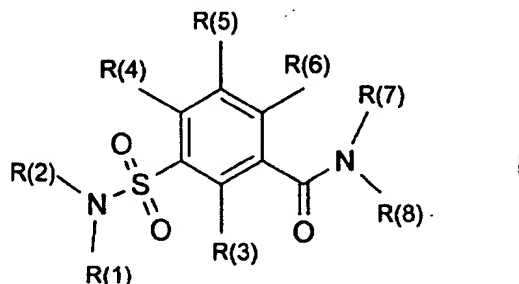
15 Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind bisher nicht bekannt. Einige strukturell verwandte Indanderivate sind beschrieben in den Anmeldungen EP 258 096 und EP 374 054. Die dort beanspruchten Verbindungen unterscheiden sich

20 jedoch von den erfindungsgemäßen Verbindungen in dieser Anmeldung dadurch, daß in den genannten Anmeldungen R(9) für einen basischen Amins substituenten steht. Außerdem sind dort lediglich unsubstituierte Sulfonamide ( $R(1)$  und  $R(2) = H$ ) beschrieben, während hier gefunden wurde, daß gerade substituierte Sulfonamide besonders wirksame Blocker des Kv1.5-Kanals sind.

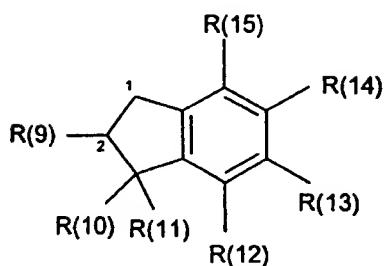
25

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,

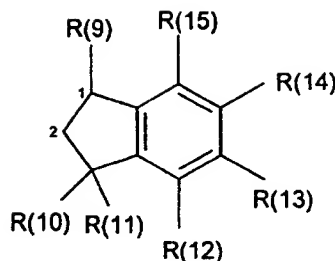


in der R(8) entweder für einen 1-Indanylrest der Formel II oder für einen 2-

Indanylrest der Formel III steht,



II



III

und worin bedeuten:

5

R(1) und R(2)

unabhängig voneinander  $R(20)-C_rH_{2r}$ ,

wobei eine  $CH_2$ -Gruppe der Gruppe  $C_rH_{2r}$  ersetzt sein kann durch

-O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-,

10

-NR(21)- oder -CONR(21);

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(20) H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24), -COOR(24), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

15

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

20

R(22) und R(23)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

25

oder

R(22) und R(23)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

5 R(24) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

r Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

oder

R(1) und R(2)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-  
10 Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(3), R(4), R(5) und R(6)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,

OR(25) oder NR(26)R(27);

15 R(25) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, ein fluorierter

Alkylrest der Formel -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>CF<sub>y</sub>H<sub>3-y</sub> oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2

Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,

Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy,

20 Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und

Methylsulfonylamino;

x 0, 1, 2 oder 3;

y 1, 2 oder 3;

R(26) und R(27)

25 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(26) und R(27)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen  
30 eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)-  
ersetzt sein kann;

R(7) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(9) Wasserstoff, OR(28) oder OCOR(28);



- R(28) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;  
 R(10) und R(11)  
 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- 5 R(12), R(13), R(14) und R(15)  
 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -CN, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -Y-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R(29), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
- 10 wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 15 Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -O-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR(30)-, -CONR(30)- oder -NR(30)CO-, wobei die Verknüpfung mit dem Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt;  
 R(30) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;  
 s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;
- 20 R(29) Wasserstoff, Methyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33), -CONR(32)R(33), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,  
 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert
- 25 sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;  
 R(31) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- 30 R(32) und R(33)  
 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(32) und R(33)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

5 sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, mit den oben angegebenen Bedeutungen, wobei jedoch mindestens einer der Reste R(1) oder R(2) eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat.

10

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der R(8) entweder für einen 1-Indanylrest der Formel II oder für einen 2-Indanylrest der Formel III steht und worin bedeuten:

R(1) Wasserstoff;

15 R(2) R(20)-C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>,

wobei eine CH<sub>2</sub>-Gruppe der Gruppe C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub> ersetzt sein kann durch -O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR(21)- oder -CONR(21);

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

20 R(20) CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24), -COOR(24), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

25 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

30 R(22) und R(23)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(22) und R(23)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

5 R(24) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

r Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R(3), R(4), R(5) und R(6)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,

10 OR(25) oder NR(26)R(27);

R(25) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, ein fluorierter

Alkylrest der Formel -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>CF<sub>y</sub>H<sub>3-y</sub> oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2

Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,

15 Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy,

Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und

Methylsulfonylamino;

x 0, 1, 2 oder 3;

y 1, 2 oder 3;

20 R(26) und R(27)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(26) und R(27)

25 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(7) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(9) Wasserstoff, OR(28) oder OCOR(28);

30 R(28) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(10) und R(11)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(12), R(13), R(14) und R(15)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -CN, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -Y-C<sub>5</sub>H<sub>25</sub>-R(29), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -O-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR(30)-, -CONR(30)- oder -NR(30)CO-, wobei die Verknüpfung mit dem Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt;  
R(30) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(29) Wasserstoff, Methyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33), -CONR(32)R(33), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(31) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;  
R(32) und R(33)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

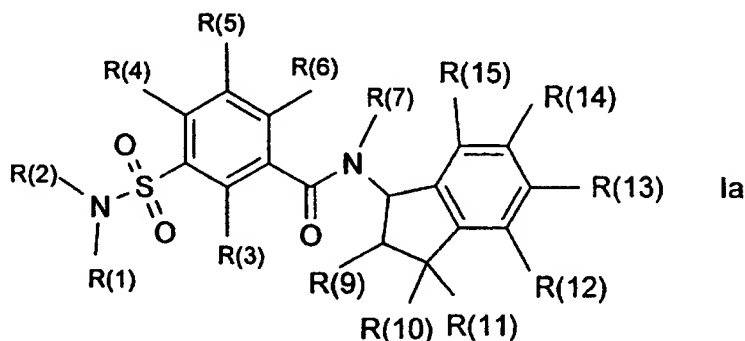
oder

R(32) und R(33)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der R(8) für einen 1-Indanylrest der Formel II steht, also Verbindungen der Formel Ia



5

worin bedeuten:

R(1) Wasserstoff;

R(2) R(20)-C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>,

wobei eine CH<sub>2</sub>-Gruppe der Gruppe C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub> ersetzt sein kann durch

10

-O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-,  
-NR(21)- oder -CONR(21);

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(20) CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder  
8 C-Atomen, NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24), -COOR(24),  
15 Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder  
9 C-Atomen,

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert  
sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt  
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
20 NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl,  
Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und  
Methylsulfonylamino;

R(22) und R(23)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3  
oder 4 C-Atomen;

25

oder

R(22) und R(23)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

5 R(24) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

r Null, 1, 2, 3, 4, oder 5;

R(3), R(4), R(5) und R(6)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> oder  
10 OR(25);

R(25) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, ein fluorierter Alkylrest der Formel -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>CF<sub>y</sub>H<sub>3-y</sub> oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe

15 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

x 0, 1, 2 oder 3;

y 1, 2 oder 3;

20 R(7) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(9) Wasserstoff, OR(28) oder OCOR(28);

R(28) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(10) und R(11)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-  
25 Atomen;

R(12), R(13), R(14) und R(15)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -CN, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, -NO<sub>2</sub>, -Y-C<sub>8</sub>H<sub>28</sub>-R(29), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-haltiger  
30 Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,

- CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -O-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR(30)-, -CONR(30)- oder -NR(30)CO-, wobei die Verknüpfung mit dem Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt;
- 5 R(30) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;
- R(29) Wasserstoff, Methyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33),
- 10 -CONR(32)R(33), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
- wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,
- 15 NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(31) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- R(32) und R(33)
- unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- 20 oder
- R(32) und R(33)
- gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder
- 25 -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;
- sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I a, worin bedeuten:

- R(1) Wasserstoff;
- 30 R(2) R(20)-C<sub>7</sub>H<sub>2r</sub>;
- R(20) CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -CONR(22)R(23), -OR(24), -COOR(24) oder Phenyl,
- das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2

- Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(22) und R(23)  
unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;  
oder  
R(22) und R(23)
- 10 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;  
R(24) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;  
r Null, 1, 2, 3, 4, oder 5;
- 15 R(3), R(4), R(5) und R(6)  
unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> oder OR(25);  
R(25) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, ein fluorierter
- 20 Alkylrest der Formel -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>CF<sub>y</sub>H<sub>3-y</sub> oder Phenyl,  
das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2  
Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
- 25 Methylsulfonylamino;  
x 0, 1, 2 oder 3;  
y 1, 2 oder 3;
- R(7) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;  
R(9) Wasserstoff oder OR(28);
- 30 R(28) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;  
R(10) und R(11)  
unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;



R(12), R(13), R(14) und R(15)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CN, CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub> oder -Y-C<sub>5</sub>H<sub>25</sub>-R(29);

- 5        Y        -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -O-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR(30)-, -CONR(30)- oder -NR(30)CO-, wobei die Verknüpfung mit dem Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt; R(30) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- s        Null, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- 10       R(29) Wasserstoff, Methyl, CF<sub>3</sub>, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33), -CONR(32)R(33) oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 15       R(31) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen; R(32) und R(33) unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- 20       oder R(32) und R(33) gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;
- 25       sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

- Alkylreste und Alkylenreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch für die Alkylenreste der Formeln C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> und C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>. Alkylreste und Alkylenreste können auch geradkettig oder verzweigt sein, wenn sie substituiert sind oder in anderen Resten enthalten sind, z. B. in einem Alkoxyrest oder in einem Alkylmercaptorest oder in einem fluorierten Alkylrest. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl,
- 30

Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosyl. Die von diesen Resten abgeleiteten zweiwertigen Reste, z. B. Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,2-Propylen, 2,2-Propylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen, 2,2-Dimethyl-1,3-propylen, 1,6-Hexylen, usw. sind Beispiele für Alkylreste.

Cycloalkylreste können ebenfalls verzweigt sein. Beispiele für Cycloalkylreste mit 3 bis 8 C-Atomen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Methylcyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, 2-Methylcyclobutyl, 3-Methylcyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 2-Methylcyclohexyl, 3-Methylcyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl usw.

Als N-haltige Heterocyklen mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen gelten insbesondere die aromatischen Systeme 1-, 2- oder 3- Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5- Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3- oder -4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyll, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl.

Besonders bevorzugt sind die N-haltigen Heterocyklen Pyrrolyl, Imidazolyl, Chinolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl.

Monosubstituierte Phenylreste können in der 2-, der 3- oder der 4-Position substituiert sein, disubstituierte in der 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Position. Entsprechendes gilt sinngemäß analog auch für die N-haltigen Heterocyklen oder den

Thiophenrest.

Bei Disubstitution eines Restes können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

5

Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocyclen, so gehören auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zur Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die

10

Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen, z. B. eine oder mehrere COOH-Gruppen, tragen, beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder als Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze, oder als Ammoniumsalze, z. B. als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren, verwendet werden. Verbindungen der Formel I, die eine oder

15

mehrere basische, d. h. protonierbare, Gruppen tragen oder einen oder mehrere basische heterocyclische Ringe enthalten, können auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate, Malate, Gluconate usw.

20

Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze, sogenannte Betaine, zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer Säure bzw. Base in einem Lösungs- oder Dispergiermittel oder

25

auch durch Anionenaustausch aus anderen Salzen.

Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-

30

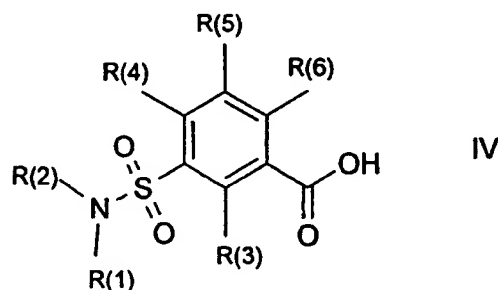
Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, z. B. Enantiomere oder Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, z. B. Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in beliebigen Verhältnissen. Enantiomere z. B. gehören also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden,

und auch in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in unterschiedlichen Verhältnissen oder in Form von Racematen zu der Erfindung. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie gehören sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Gemische dieser Formen zur Erfindung. Die Herstellung von einzelnen

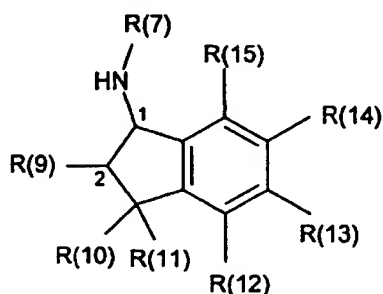
- 5 Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden oder z. B. durch stereoselektive Synthese erfolgen. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.
- 10 Die Verbindungen der Formel I sind durch unterschiedliche chemische Verfahren herstellbar, die ebenfalls zu der vorliegenden Erfindung gehören. So erhält man beispielsweise eine Verbindung der Formel I, indem man

eine Carbonsäure der Formel IV,

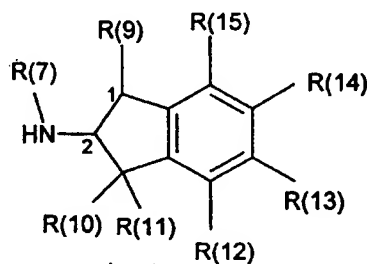
15



worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5) und R(6) die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, in an sich bekannter Weise in einer Amidierungsreaktion mit einem Amin der Formel V a oder V b umsetzt,



Va

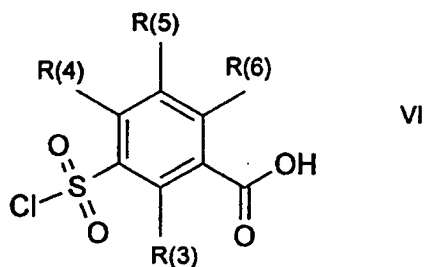


Vb

20

worin R(7), R(9), R(10), R(11), R(12), R(13), R(14) und R(15) die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

- Zur Durchführung dieser Reaktionen sind in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben worden. Besonders vorteilhaft können sie durch Aktivierung der Carbonsäure, z.B. mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gegebenenfalls unter Zusatz
- 5 von Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder Dimethylaminopyridin (DMAP), oder mit O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TOTU), durchgeführt werden. Es können aber auch zunächst nach bekannten Methoden reaktive Säurederivate synthetisiert werden, z.B. Säurechloride durch Umsetzung der Carbonsäuren der Formel IV mit
- 10 anorganischen Säurehalogeniden, wie z.B.  $\text{SOCl}_2$ , oder Säureimidazolid durch Umsetzung mit Carbonyldiimidazol, die dann anschließend, gegebenenfalls unter Zusatz einer Hilfsbase, mit den Aminen der Formeln V a oder V b umgesetzt werden.
- 15 Die Amine der Formeln V a oder V b sind entweder literaturbekannt oder können in Analogie zu bekannten Methoden hergestellt werden, z.B. durch reduktive Aminierung der entsprechenden 1-Indanone oder durch Epoxidierung der entsprechenden 1H-Indene und anschließende Epoxidöffnung mit einem Amin der Formel  $\text{R}(7)\text{-NH}_2$ .
- 20 Die Carbonsäuren der Formel IV können z.B. erhalten werden aus den Chlorsulfonylverbindungen der Formel VI,



- 25 durch Umsetzung mit einem Amin der Formel  $\text{R}(1)\text{R}(2)\text{NH}$  in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, THF oder Aceton und ggf. in Gegenwart einer Hilfsbase wie z.B. Triethylamin.

Die Chlorsulfonylverbindungen der Formel VI sind entweder literaturbekannt oder

können in Analogie zu bekannten Methoden hergestellt werden, z.B. durch Chlorsulfonierung entsprechend substituierter Benzoesäuren mit Chlorsulfonsäure.

Bei allen Verfahrensweisen kann es angebracht sein, bei bestimmten

- 5 Reaktionsschritten funktionelle Gruppen im Molekül zeitweilig zu schützen. Solche Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann geläufig. Die Auswahl einer Schutzgruppe für in Betracht kommende Gruppen und die Verfahren zu ihrer Einführung und Abspaltung sind in der Literatur beschrieben und können gegebenenfalls ohne Schwierigkeiten dem Einzelfall angepaßt werden.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet

- 15 werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür und von Medikamenten mit  $K^+$ -Kanal-blockierender Wirkung. Weiterhin sind Gegenstand der
- 20 vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen, pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der
- 25 Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in
- 30 Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

Arzneimittel, die erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I und/oder ihre

physiologisch verträglichen Salze enthalten, können oral, parenteral, z. B. intravenös, rektal, durch Inhalation oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation vom Einzelfall, z. B. dem jeweiligen Erscheinungsbild der zu behandelnden Erkrankung, abhängig ist.

5

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiemittel,

- 10 Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I können zur Erzielung einer vorteilhaften

- 15 therapeutischen Wirkung auch mit anderen Arzneiwirkstoffen kombiniert werden. So sind in der Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen vorteilhafte Kombinationen mit herz-kreislaufaktiven Stoffen möglich. Als derartige, für Herz-Kreislaufkrankungen vorteilhafte Kombinationspartner kommen beispielsweise andere Antiarrhythmika, so Klasse I-, Klasse II- oder Klasse III-Antiarrhythmika, in
- 20 Frage, wie beispielsweise  $IK_s$ - oder  $IK_r$ -Kanalblocker, z.B. Dofetilid, oder weiterhin blutdrucksenkende Stoffe wie ACE-Inhibitoren (beispielsweise Enalapril, Captopril, Ramipril), Angiotensin-Antagonisten,  $K^+$ -Kanalaktivatoren, sowie alpha- und beta-Rezeptorenblocker, aber auch sympathomimetische und adrenerg wirkende Verbindungen, sowie  $Na^+/H^+$ -Austausch-Inhibitoren, Calciumkanalantagonisten,
- 25 Phosphodiesterasehemmer und andere positiv inotrop wirkende Stoffe, wie z. B. Digitalisglykoside, oder Diuretika.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten

- 30 Verdünnungsmittel, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl

als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wäßrige oder alkoholische Lösungen kommen z. B. Wasser, Ethanol oder Zuckerlösungen oder Gemische  
5 davon, in Betracht. Weitere Hilfsstoffe, auch für andere Applikationsformen, sind z. B. Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern,  
10 Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen z. B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole,  
15 z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen  
20 oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe der Formel I oder ihrer physiologisch verträglichen Salze in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und  
25 Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gewichtsprozent.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I bzw. der  
30 physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls anzupassen. So hängt sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung und von der Wirkstärke und Wirkdauer der jeweils zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzten Verbindungen, aber auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht,



Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder prophylaktisch therapiert wird. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei Verabreichung an einem etwa 75 kg schweren Patienten 0.001 mg/kg Körpergewicht bis 100 mg/kg

- 5 Körpergewicht, bevorzugt 0.01 mg/kg Körpergewicht bis 20 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis kann in Form einer Einzeldosis verabreicht werden oder in mehrere, z. B. zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Insbesondere bei der Behandlung akuter Fälle von Herzrhythmusstörungen, beispielsweise auf einer Intensivstation, kann auch eine parenterale Verabreichung durch Injektion oder Infusion, z. B. durch
- 10 eine intravenöse Dauerinfusion, vorteilhaft sein.

#### Experimenteller Teil

#### 15 Liste der Abkürzungen

- DMF N,N-Dimethylformamid  
EE Essigsäureethylester  
F.p. Schmelzpunkt (Wenn nicht anders angegeben sind die Schmelzpunkte der  
20 ungereinigten Rohprodukte angegeben; die Schmelzpunkte der jeweiligen Reinsubstanzen können durchaus deutlich höher liegen)
- HOBT 1-Hydroxy-1H-benzotriazol  
i. Vak. im Vakuum  
LM Lösungsmittel  
25 RT Raumtemperatur  
THF Tetrahydrofuran  
TOTU O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat

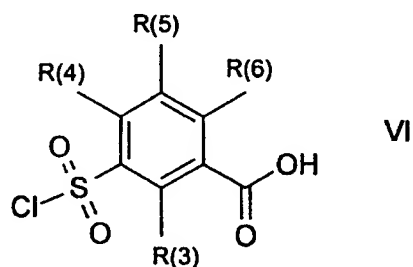
#### 30 Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 3-Chlorsulfonylbenzoesäuren (Formel VI)

0,2 mol einer substituierten Benzoesäure werden in 135 ml Chlorsulfonsäure eingetragen und die Reaktionsmischung wird 4 h auf

120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf 800 g Eis, rührt 1 h nach und saugt das ausgefallene Produkt ab.

Auf diese Weise wurden u. a. folgende 3-Chlorsulfonylbenzoesäuren

5 synthetisiert:



R(3)	R(4)	R(5)	R(6)	Ausbeute	Fp. [°C]
H	Me	H	H	93%	174
H	H	H	Cl	91%	148
H	H	H	Me	95%	151
H	F	H	H	81%	140
H	Cl	H	H	86%	158
H	Cl	H	Cl	83%	185
H	F	H	Cl	82%	139
H	Cl	NO <sub>2</sub>	Cl	76%	235
H	H	NO <sub>2</sub>	Cl	42%	190
H	Cl	Cl	H	65%	207
H	OMe	H	H	75%	
H	H	H	OMe	80%	145
H	iPr	H	H	83%	192
H	H	Me	Me	82%	170
H	Me	H	Me	88%	190
H	Me	Me	H	81%	

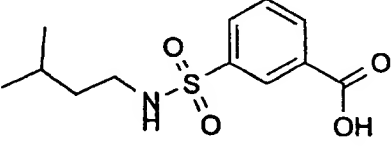
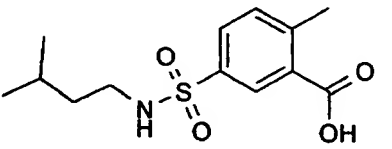
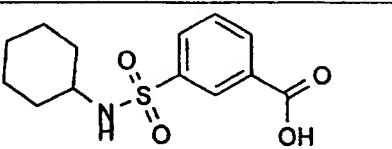
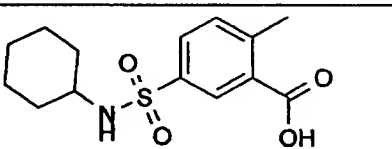
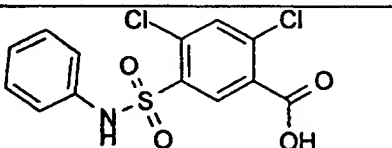
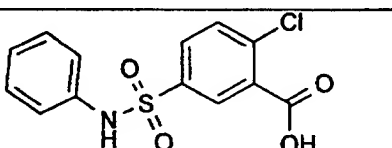
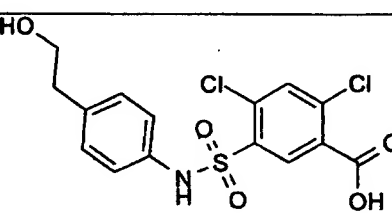
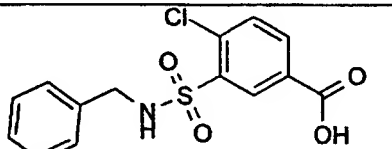
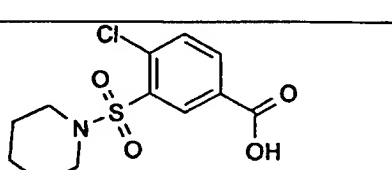
Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von 3-Chlorsulfonylbenzoesäuren (Formel VI) mit Aminen zu Sulfonamiden der Formel IV (Variante A):

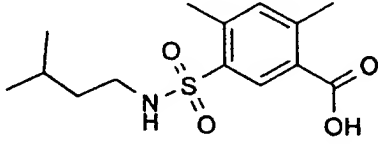
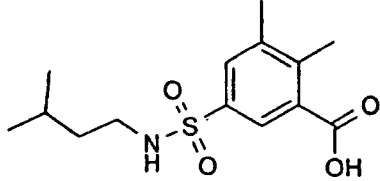
10

Zu einer Lösung von 30 mmol des entsprechenden Amins in 20 ml

- Diethylether (oder Methylenchlorid) werden 10 mmol der jeweiligen 3-Chlorsulfonylbenzoesäure zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Ether (bzw. Methylenchlorid) und 20 ml Wasser wird die organische Phase 2mal mit verdünnter Salzsäure und anschließend 2mal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Nach Ansäuern der Bicarbonatextrakte fällt das Produkt der Formel IV aus und wird entweder durch Absaugen oder durch Extraktion mit EE isoliert.
- 10 Auf diese Weise wurden u. a. folgende Sulfonamide der Formel IV synthetisiert:

Struktur	F.p. [°C]	Ausbeute
	154	80%
	179	62%
	162	68%
	182	51%
	141	70%
	170	43%

	197	65%
	192	65%
	204	43%
	220	51%
	218	29% (in Aceton als Lösungsmittel)
	194	81% (in Aceton als Lösungsmittel)
	183	14% (in THF als Lösungsmittel)
	201	
	209	36%

		76%
		87%

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von erfindungsgemäßen

Verbindungen der Formel I aus 3-Chlorsulfonylbenzoesäuren der Formel

5 VI (Variante B):

3 mmol eines Amins der Formel  $\text{HNR}(1)\text{R}(2)$  werden in 20 - 50 ml Diethylether gelöst und mit 1 mmol der 3-Chlorsulfonylbenzoesäure (Formel VI) gelöst in Ether versetzt. Man rührt 30 min bei RT, stellt mit 2M

10 Salzsäure auf pH 1 und trennt die Phasen. Die org. Phase wird getrocknet, filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit 5 ml Thionylchlorid 40 min unter Rückfluß gekocht. Anschließend entfernt man das überschüssige Thionylchlorid i. Vak. und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Das so erhaltene Produkt wird in Ether oder Dichlormethan

15 aufgenommen und zu einer Lösung von 1 mmol Aminoindan (Formel II oder III) und 1 mmol Hünigbase in Ether gegeben und 20 min bei RT gerührt. Anschließend stellt man mit 2M HCl auf pH 1 und trennt die Phasen. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und i. Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie

20 gereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von erfindungsgemäßen

Verbindungen der Formel I aus Sulfonamiden der Formel IV (Variante C):

25 1 mmol einer Verbindung der Formel IV wird mit 5 ml Thionylchlorid 40 min unter Rückfluß gekocht. Anschließend entfernt man das

- überschüssige Thionylchlorid i. Vak. und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Das so erhaltene Produkt wird in Ether oder Dichlormethan aufgenommen und zu einer Lösung von 10 mmol Aminoindan in Ether gegeben und bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt. Nach
- 5 Einengen der Reaktionsmischung wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I aus Sulfonamiden der Formel IV (Variante D):

- 10 Zu einer Lösung oder Suspension von 1 mmol einer Verbindung der Formel IV in THF werden 1,15 bis 1,40 mmol Carbonyldiimidazol hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 1,1 bis 1,5 mmol eines 1- oder 2-Aminoindans der Formel V a
- 15 bzw. V b wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in EE aufgenommen, und mit verd. Salzsäure und Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach Einengen der organischen Phase im Vakuum, wird der Rückstand in Isopropanol gelöst und das Produkt durch Zugabe von
- 20 Wasser ausgefällt. Nach Absaugen und Trocknen werden die Verbindungen der Formel I in einer Reinheit von >90% erhalten (zum Teil verunreinigt mit bis zu 10% des entsprechenden Bisindanylharnstoffs).

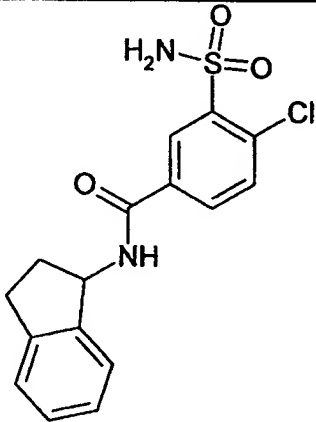
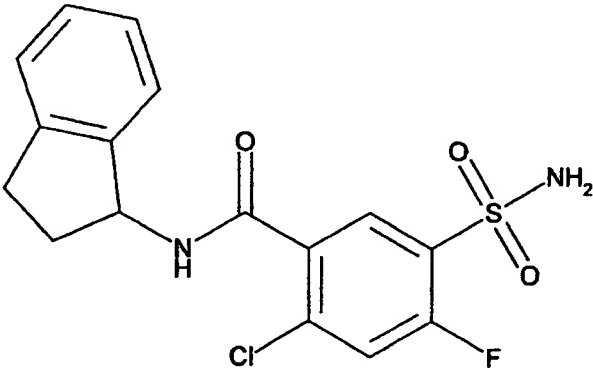
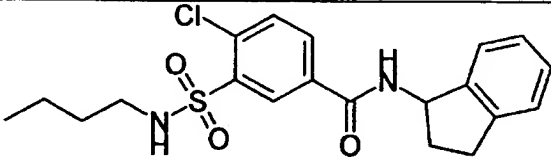
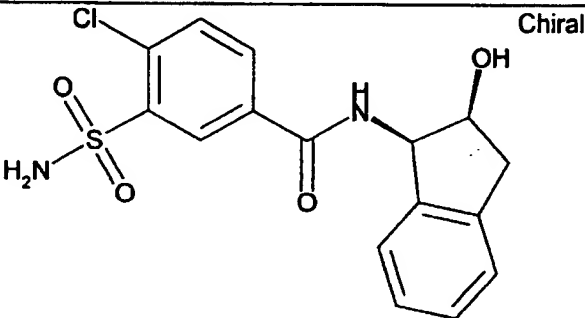
- Allgemeine Vorschrift zur Synthese von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I aus Sulfonamiden der Formel IV (Variante E):
- 25

- 1 mmol einer Verbindung der Formel IV wird in Gegenwart von 1 mmol TOTU, 1 mmol Hünigbase mit 1 mmol eines 1- oder 2-Aminoindans der Formel Va bzw. Vb in DMF umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wird das
- 30 Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie am RP18-Kieselgel gereinigt.

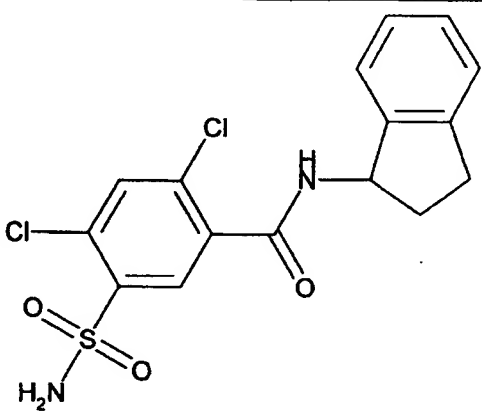
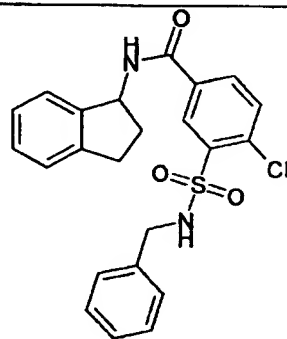
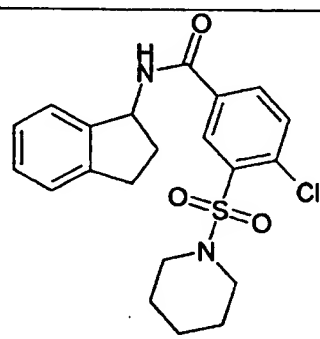
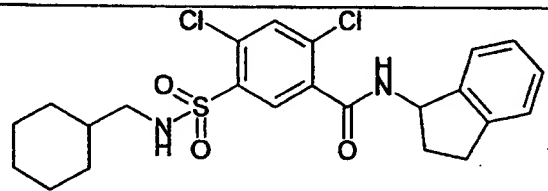
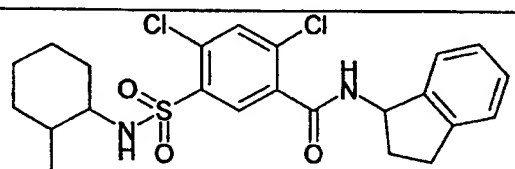
Allgemeine Vorschrift zur Synthese von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I aus Sulfonamiden der Formel IV (Variante F):

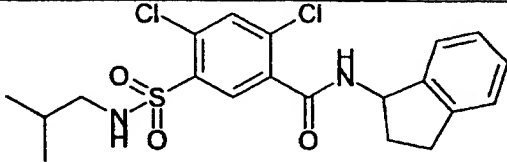
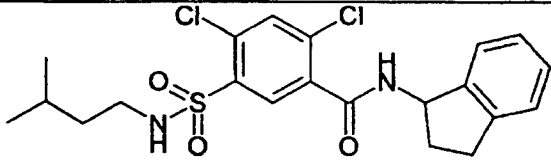
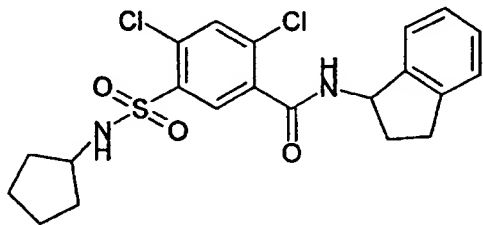
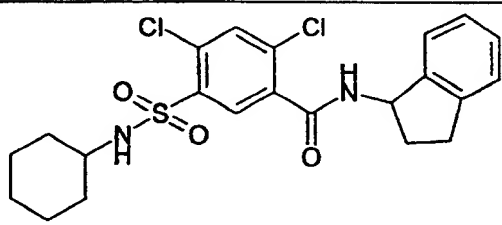
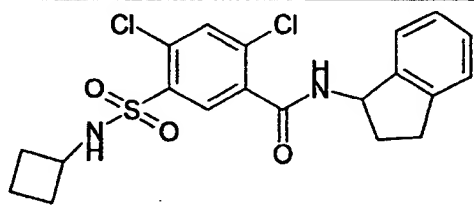
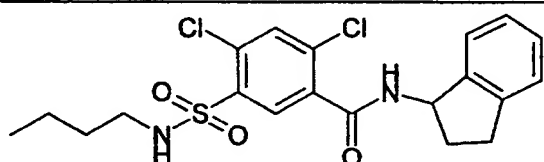
- 5 Zu einer Lösung von 1,4 mmol einer Verbindung der Formel IV, 0,21 g (1,55 mmol) HOBt und 0.19 g (1,55 mmol) Diisopropylcarbodiimid in 15 ml THF werden bei 0°C 1,55 mmol eines 1- oder 2-Aminoindans der Formel V a bzw. V b zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Niederschlages wird das Filtrat im Vakuum eingeeengt und in EE aufgenommen und mit
- 10 Natriumbicarbonatlösung extrahiert.

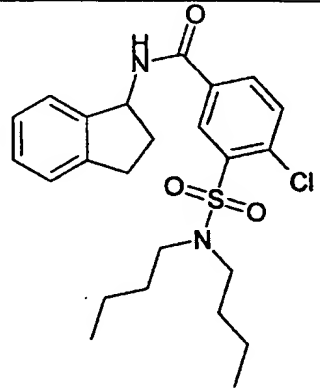
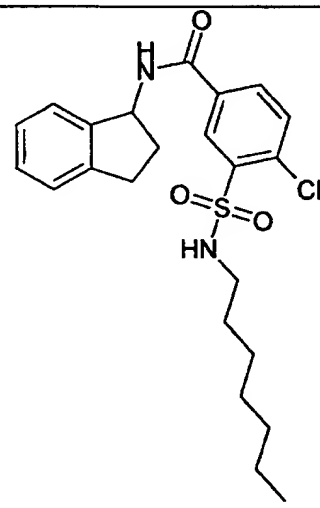
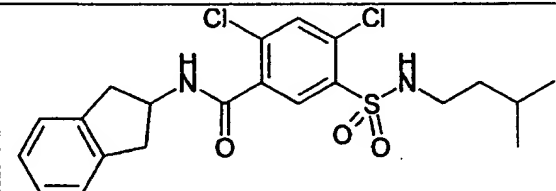
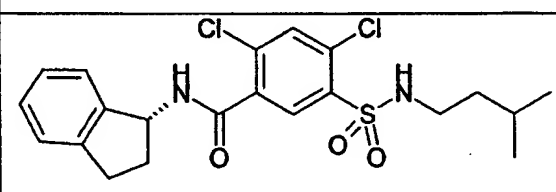
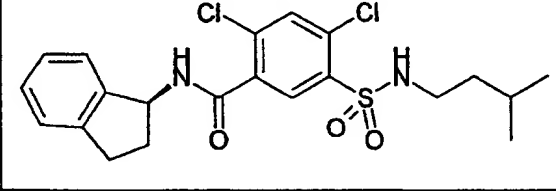
- Nach den allgemeinen Vorschriften (Varianten B, C, D, E oder F) wurden u. a. die folgenden Verbindungen der Formel I synthetisiert, die in nachfolgender Tabelle aufgeführt sind.
- 15 Verbindungen, bei denen kein Schmelzpunkt angegeben ist, wurden als Öle oder amorph glasartige Produkte isoliert. Verbindungen bei denen kein Hinweis auf die verwendete Synthesevariante enthalten ist, wurden in Analogie zu den beschriebenen Methoden erhalten, jedoch unter Anwendung kleiner Variationen, wie z. B. andere Lösungsmittel, anderes
- 20 Kupplungsreagenz, etc. Eine zwingende Notwendigkeit für die Verwendung einer bestimmten Methode ist in keinem Fall gegeben, sondern in der Regel können alle Varianten verwendet werden.

Bei- spiel	Struktur	F.p. [°C]	Vor- schrift	Aus- beute
1		210		
2		217		
3		139		
4		239		

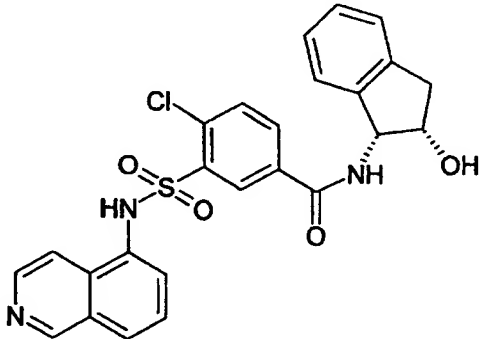
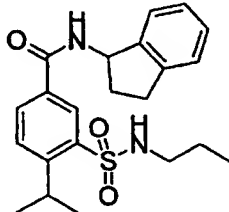
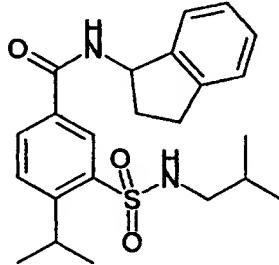
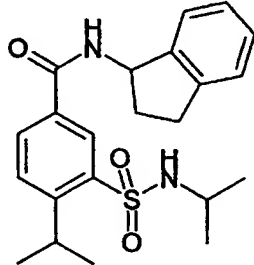
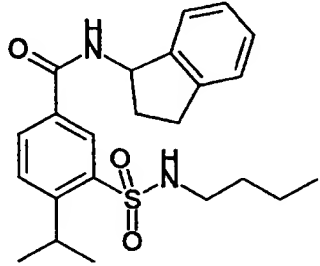


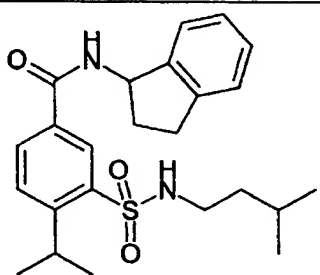
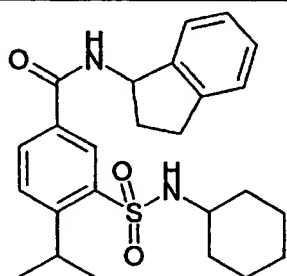
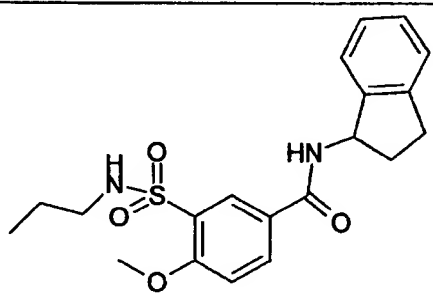
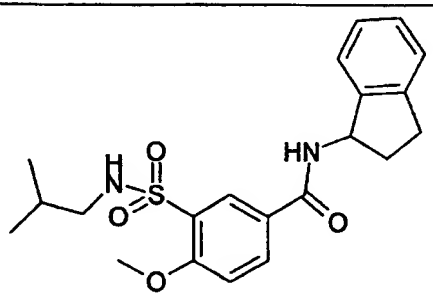
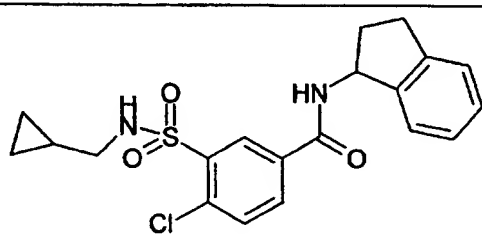
5		248		
6		177		45%
7				
8			B	
9			B	

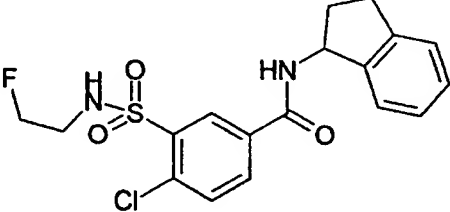
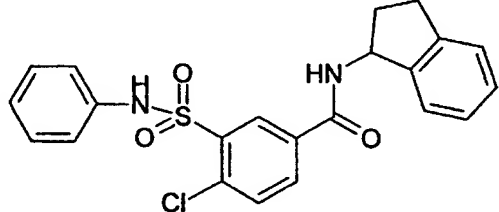
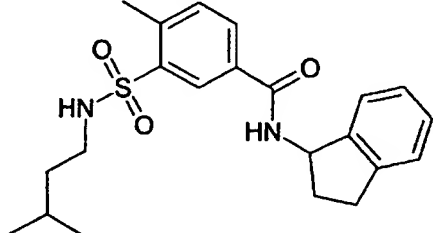
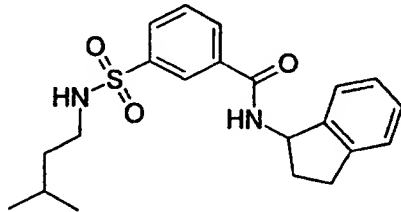
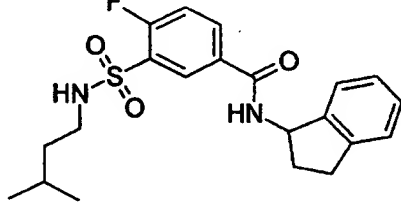
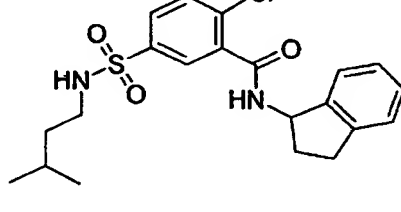
10			B	
11			B	
12		82	C	54%
13		71	B	66%
14		86	C	14%
15		71	C	74%

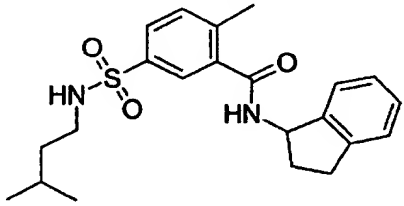
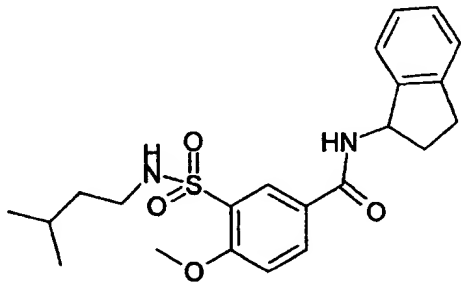
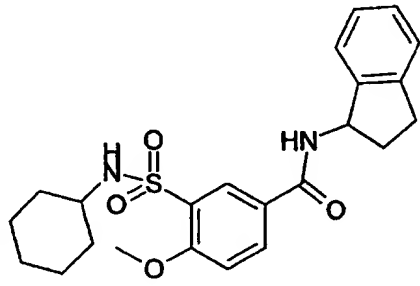
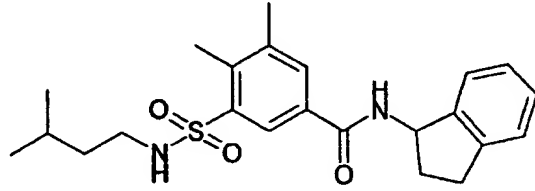
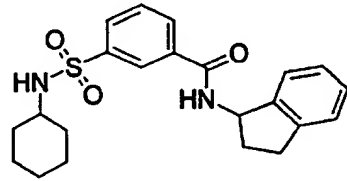
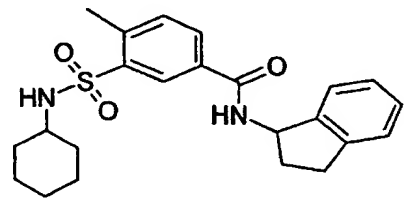
16				
17				
18				
19		Chiral		
20		Chiral		



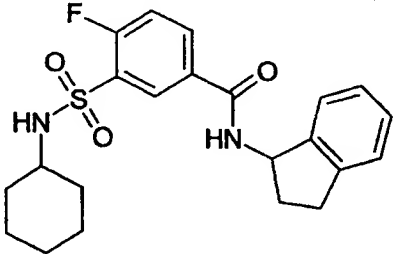
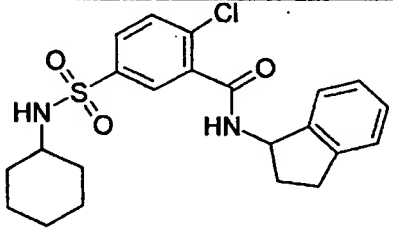
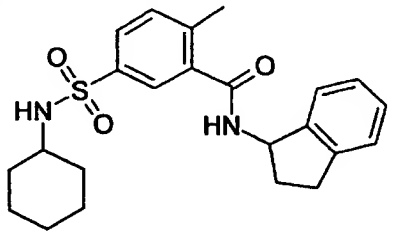
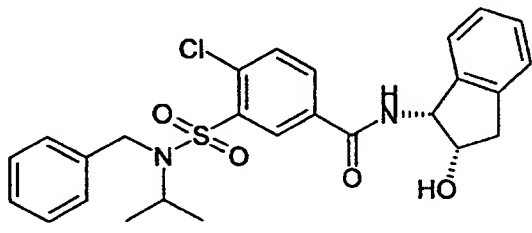
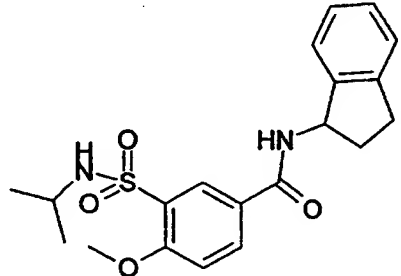
27			E	28%
28			D	99%
29			D	99%
30			D	99%
31			D	99%

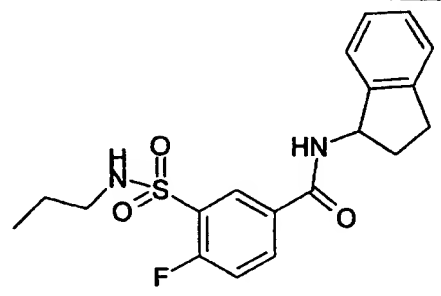
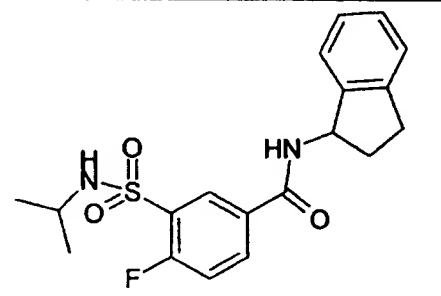
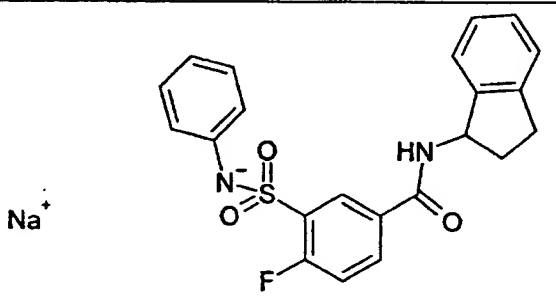
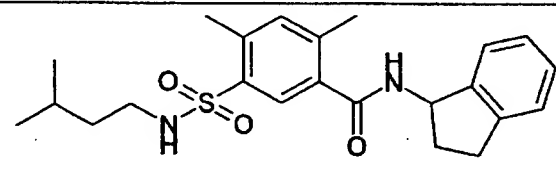
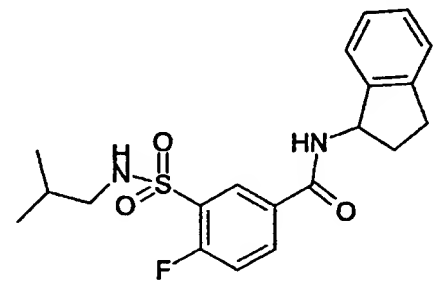
32			D	99%
33			D	99%
34		168	D	99%
35		186	D	99%
36				

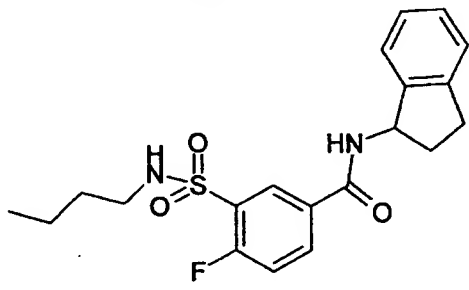
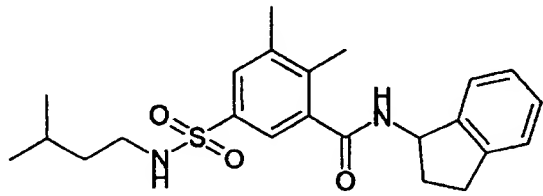
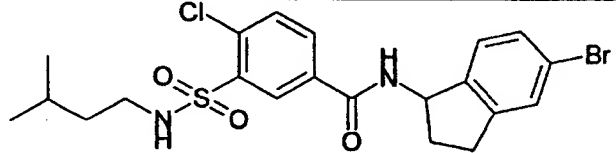
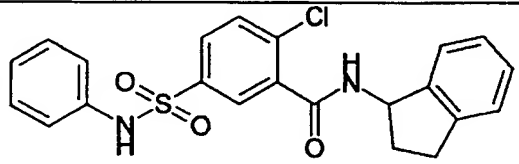
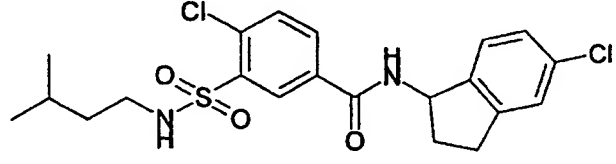
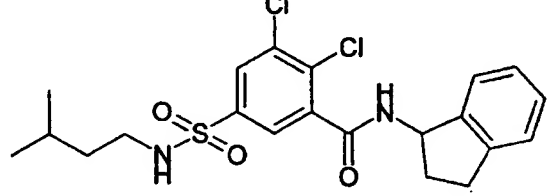
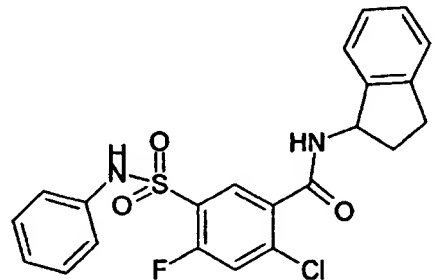
37				
38				
39		139	D	84%
40		136	D	75%
41		145	D	80%
42		110	D	79%

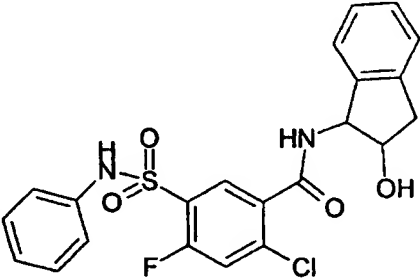
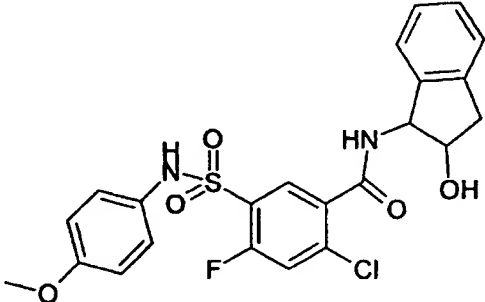
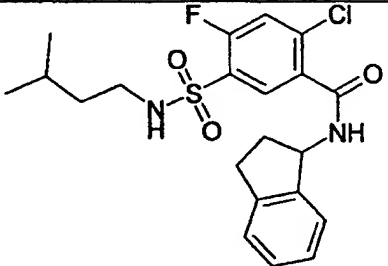
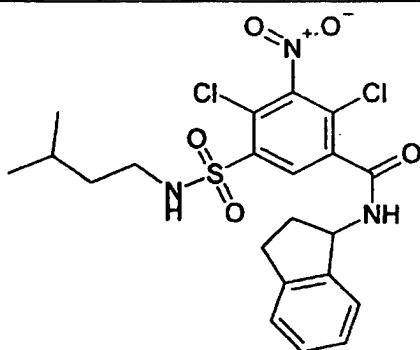
43		114	D	70%
44		70-80	D	72%
45		193-197	D	99%
46		196	E	34%
47		154	D	26%
48		185	D	45%

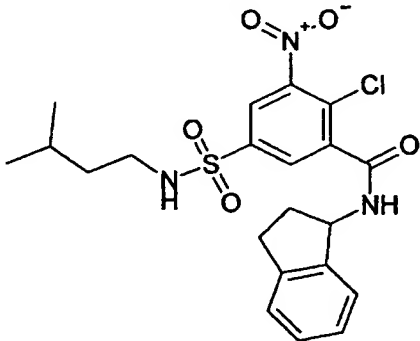
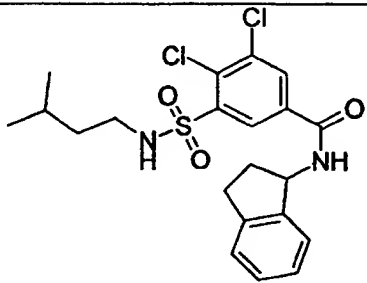
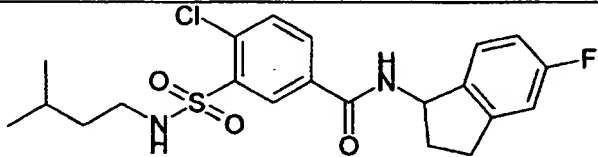
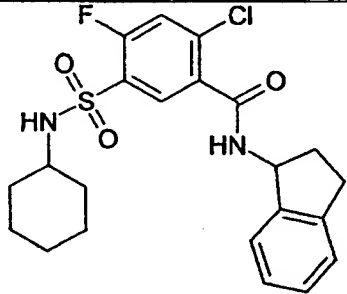
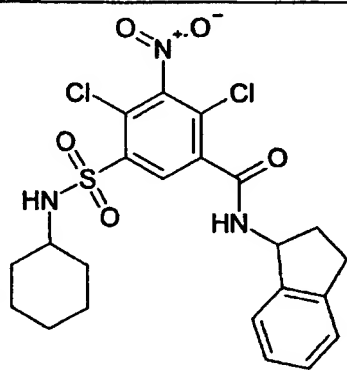


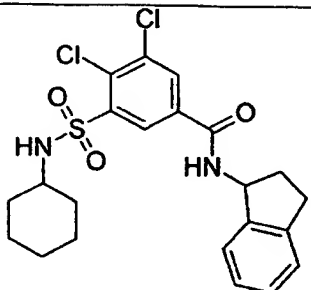
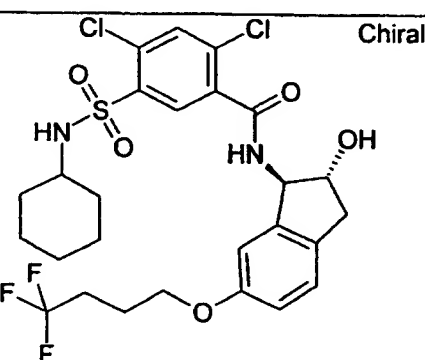
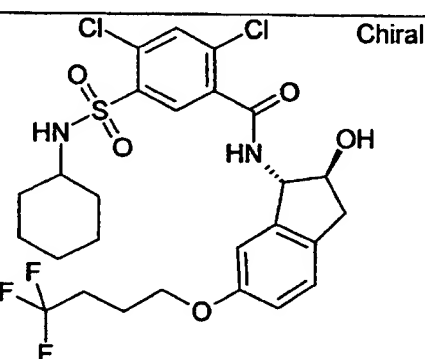
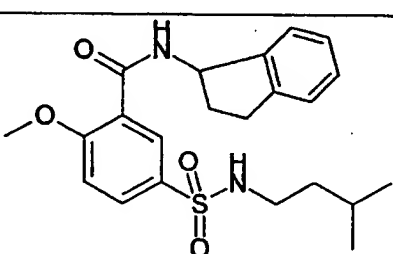
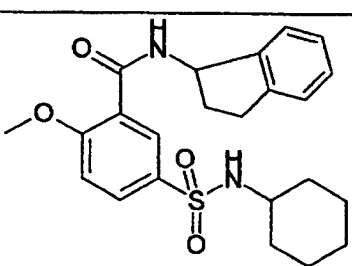
49		176	D	75%
50		(glas-ar-tig)	D	51%
51		(glas-ar-tig)	D	89%
52		141	E	44%
53		183	D	85%

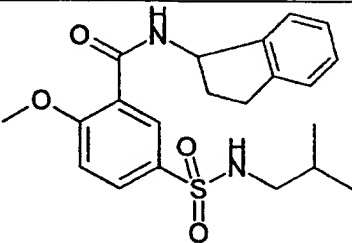
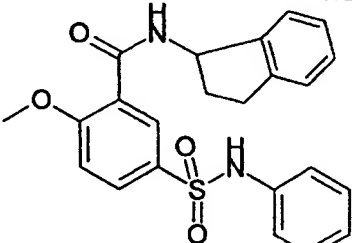
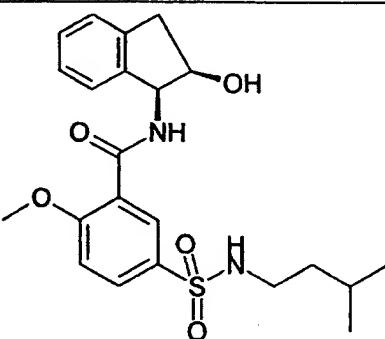
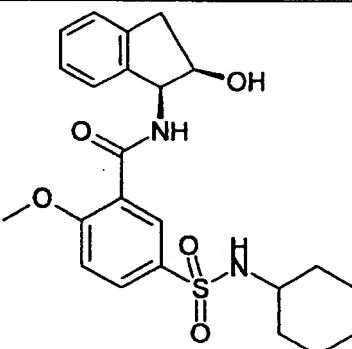
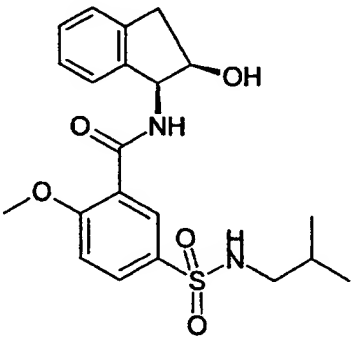
54			D	90%
55			D	98%
56		225- 229	D	99%
57			E	61%
58			D	62%

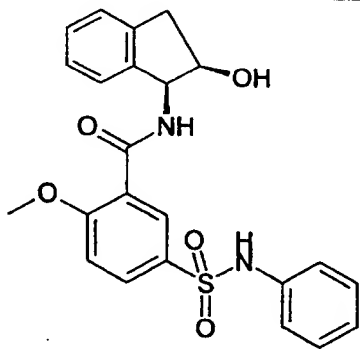
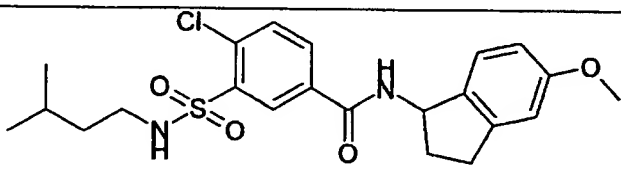
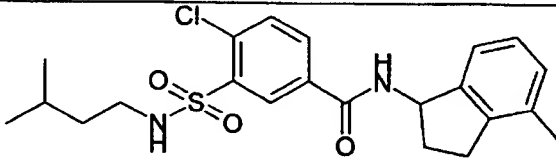
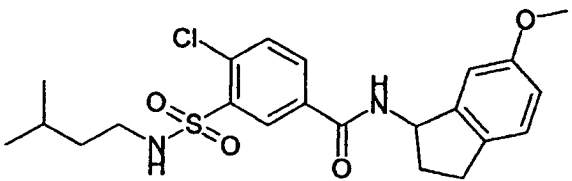
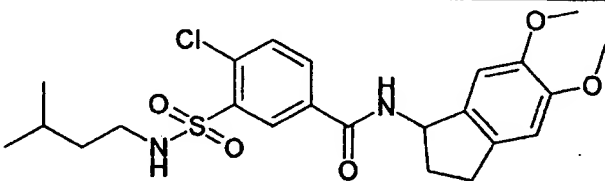
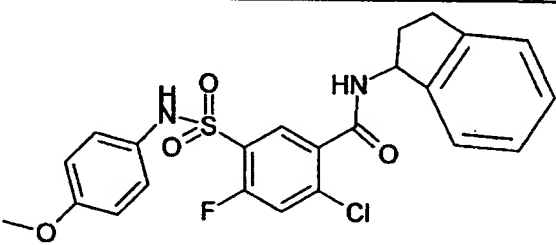
59		133	D	90%
60		144	E	79%
61		108	E	49%
62		140	F	54%
63		69	E	24%
64			E	
65			D	

66			D	
67			D	
68		145	F	88
69		165	F	84

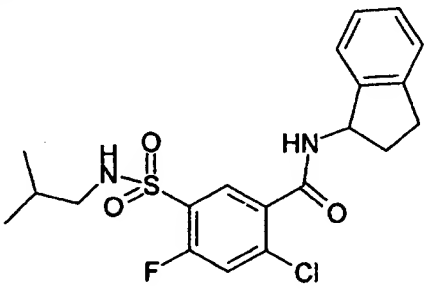
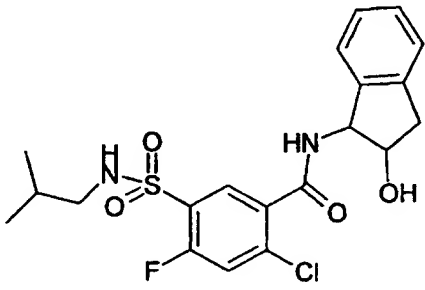
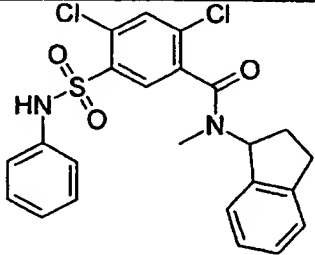
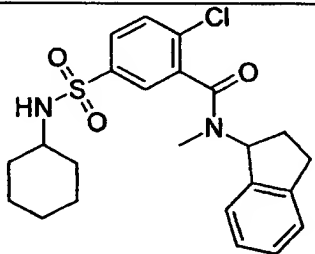
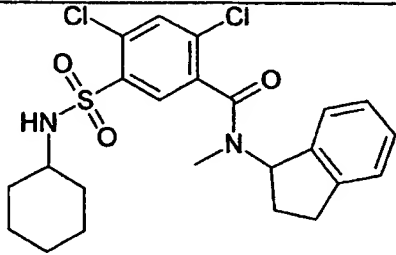
70		168	F	86
71		127	F	81
72			E	
73		164	F	63
74		201	F	28

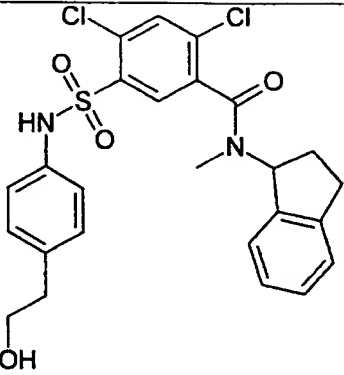
75			F	63
76	 Chiral		F	42
77	 Chiral		F	25
78			D	
79			D	

80			D	
81			D	
82			D	
83			D	
84			D	

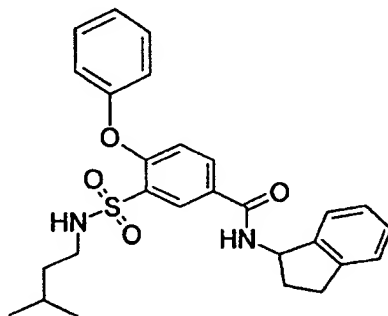
85			D	
86			E	
87			E	
88			E	
89			E	
90		155	D	



91		153	D	
92		182	D	
93		114	F	37
94			F	50
95		183	F	37%

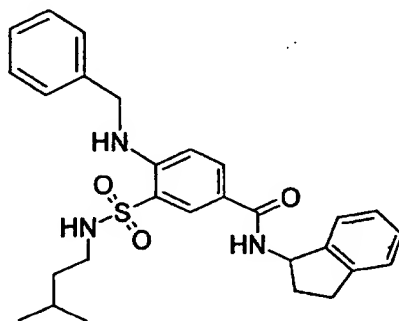
96			F	6%
----	---	--	---	----

## Beispiel 97:



Eine Lösung aus 100 mg 4-Fluor-N-indan-1-yl-3-(3-methyl-  
 5 butylsulfamoyl)-benzamid (Beispiel 41), 26 mg Phenol und 100 mg  
 Kaliumcarbonat in 4 ml N,N-Dimethylacetamid wurde 6 h auf 100°C  
 erhitzt. Nach Zugabe von Wasser und Absaugen des ausgefallten  
 Produktes wurden 82 mg 4-Phenoxy-N-indan-1-yl-3-(3-methyl-  
 10 butylsulfamoyl)-benzamid erhalten; Fp. 73°C.

## Beispiel 98:

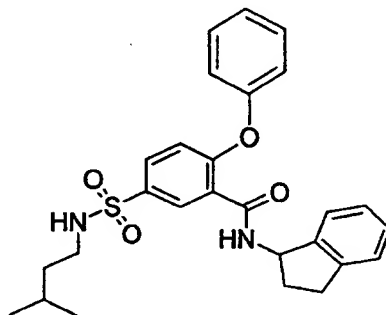


Eine Lösung aus 100 mg 4-Fluor-N-indan-1-yl-3-(3-methyl-  
 butylsulfamoyl)-benzamid (Beispiel 41), 29 mg Benzylamin und 100 mg

Kaliumcarbonat in 4 ml N,N-Dimethylacetamid wurde 6 h auf 100°C erhitzt. Nach Zugabe von Wasser, Extraktion mit EE und chromatographischer Trennung wurden 33 mg 4-Benzylamino-N-indan-1-yl-3-(3-methyl-butylsulfamoyl)-benzamid erhalten.

5

Beispiel 99:



Aus 100 mg 2-Chlor-N-indan-1-yl-5-(3-methyl-butylsulfamoyl)-benzamid (Beispiel 42) wurden analog Beispiel 97 75 mg 2-Phenoxy-N-indan-1-yl-5-(3-methyl-butylsulfamoyl)-benzamid erhalten.

10

#### Pharmakologische Untersuchungen

- 15 Kv1.5-Kanäle aus dem Menschen wurden in *Xenopus* Oozyten expremiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus *Xenopus laevis* isoliert und defollikuliert. Anschließend wurde in diese Oozyten in vitro synthetisierte Kv1.5 kodierende RNA injiziert. Nach 1 - 7 Tagen Kv1.5-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-Mikroelektroden
- 20 Voltage-Clamp Technik Kv1.5-Ströme gemessen. Die Kv1.5-Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 500 ms dauernden Spannungssprüngen auf 0 mV und 40 mV aktiviert. Das Bad wurde mit einer Lösung der nachfolgenden Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,8 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,4).
- 25 Diese Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt: Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-Umwandler und Software (ADInstruments, Castle Hill, Australia). Die erfindungsgemäßen

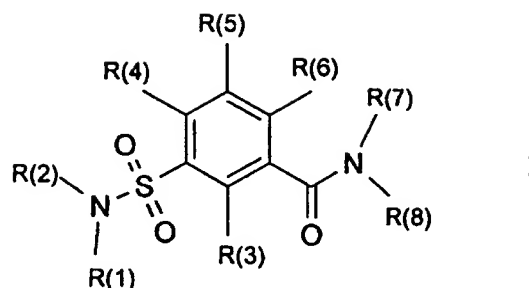
- Substanzen wurden getestet, indem sie in unterschiedlichen Konzentrationen der Badlösung zugefügt wurden. Die Effekte der Substanzen wurden als prozentuale Inhibition des Kv1.5-Kontrollstromes berechnet, der erhalten wurde, wenn der Lösung keine Substanz zugesetzt wurde. Die Daten wurden anschließend mit der Hill-Gleichung extrapoliert, um die Hemmkonzentrationen  $IC_{50}$  für die jeweiligen Substanzen zu bestimmen.

- Auf diese Weise wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen folgende  $IC_{50}$ -Werte bestimmt:

Verbindung	$IC_{50}$ [ $\mu$ M]
Beispiel 1	>> 10
Beispiel 3	7,7
Beispiel 10	4,8
Beispiel 11	2,8
Beispiel 13	3,9
Beispiel 14	4,2
Beispiel 19	~ 3
Beispiel 20	~3
Beispiel 43	5,3
Beispiel 51	7,1
Beispiel 57	8,8
Beispiel 60	6,9
Beispiel 62	6,3
Beispiel 73	6,2
Beispiel 88	8,7
Beispiel 89	5,6
Beispiel 90	2,8
Beispiel 94	2,2

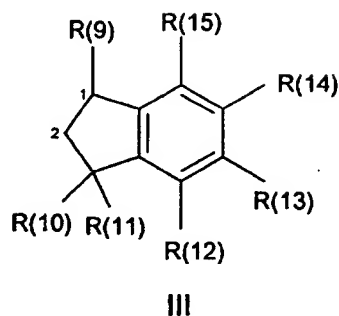
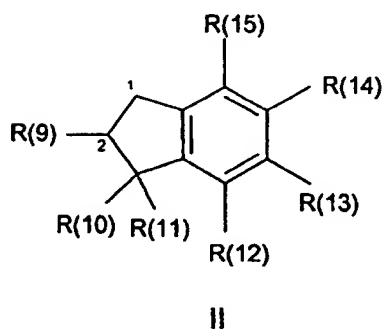
## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I,



in der R(8) entweder für einen 1-Indanylrest der Formel II oder für einen 2-

5 Indanylrest der Formel III steht,



und worin bedeuten:

R(1) und R(2)

10 unabhängig voneinander R(20)-C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>,

wobei eine CH<sub>2</sub>-Gruppe der Gruppe C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub> ersetzt sein kann durch

-O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-,

-NR(21)- oder -CONR(21);

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

15 R(20) H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7  
oder 8 C-Atomen, NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24), -  
COOR(24), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5,  
6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

20 wobei Phenyl und der N-hältige Heterocyclus unsubstituiert  
sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt  
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl,

- Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(22) und R(23)
- unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- oder
- R(22) und R(23)
- gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;
- R(24) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- r Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;
- oder
- R(1) und R(2)
- gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;
- R(3), R(4), R(5) und R(6)
- unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,
- OR(25) oder NR(26)R(27);
- R(25) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, ein fluorierter Alkylrest der Formel -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>CF<sub>y</sub>H<sub>3-y</sub> oder Phenyl,
- das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- x 0, 1, 2 oder 3;
- y 1, 2 oder 3;
- R(26) und R(27)
- unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- oder

R(26) und R(27)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

5 R(7) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(9) Wasserstoff, OR(28) oder OCOR(28);

R(28) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(10) und R(11)

10 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(12), R(13), R(14) und R(15)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -CN, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -Y-C<sub>5</sub>H<sub>2s</sub>-R(29), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

15 wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

20 Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -O-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR(30)-, -CONR(30)- oder -NR(30)CO-, wobei die Verknüpfung mit dem Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt;  
R(30) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

25 s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(29) Wasserstoff, Methyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33), -CONR(32)R(33), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

30 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl,

Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(31) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(32) und R(33)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3  
oder 4 C-Atomen;

oder

R(32) und R(33)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von  
denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder  
-N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei jedoch mindestens einer der  
Reste R(1) oder R(2) eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat.

3. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 oder 2, in der R(8) entweder für  
einen 1-Indanylrest der Formel II oder für einen 2-Indanylrest der Formel III steht und  
worin bedeuten:

R(1) Wasserstoff;

R(2) R(20)-C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>,

wobei eine CH<sub>2</sub>-Gruppe der Gruppe C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub> ersetzt sein kann durch  
-O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-,  
-NR(21)- oder -CONR(21);

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(20) CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8  
C-Atomen, NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24), -COOR(24),  
Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder  
9 C-Atomen,

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert  
sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt  
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl,  
Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und



**Methylsulfonylamino;**

**R(22) und R(23)**

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen:

5 oder

**R(22) und R(23)**

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

10 R(24) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

**r** Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

**R(3), R(4), R(5) und R(6)**

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>.

15 OR(25) oder NR(26)R(27);

**R(25)** Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, ein fluorierter

Alkylrest der Formel  $-C_xH_{2x}CF_yH_{3-y}$  oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2

**Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,**

20 Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy,

**Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und**

**Methylsulfonylamino;**

**x**      0, 1, 2 oder 3;

y 1, 2 oder 3;

25 R(26) und R(27)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

**oder**

**R(26) und R(27)**

30 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

**R(7) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;**

- R(9) Wasserstoff, OR(28) oder OCOR(28);  
 R(28) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- R(10) und R(11)  
 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-  
 5 Atomen;
- R(12), R(13), R(14) und R(15)  
 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5  
 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -CN, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>,  
 -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -Y-C<sub>8</sub>H<sub>28</sub>-R(29), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-haltiger  
 10 Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,  
 wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus  
 unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten,  
 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,  
 CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl,  
 15 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -O-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR(30)-,  
 -CONR(30)- oder -NR(30)CO-, wobei die Verknüpfung mit dem  
 Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt;  
 R(30) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- 20 s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;
- R(29) Wasserstoff, Methyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7  
 oder 8 C-Atomen, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33),  
 -CONR(32)R(33), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2,  
 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,  
 25 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert  
 sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt  
 aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
 NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl,  
 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 30 R(31) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;  
 R(32) und R(33)  
 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3  
 oder 4 C-Atomen;

oder

R(32) und R(33)

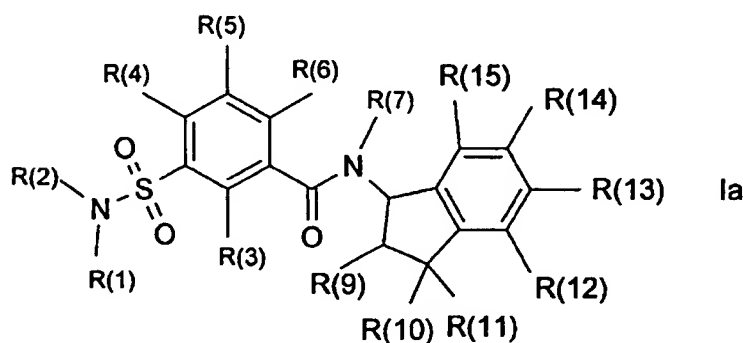
gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

5

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren den Ansprüchen 1 bis 3, in der R(8) für einen 1-Indanylrest der Formel II steht, also Verbindungen der Formel

10 I a



worin bedeuten:

R(1) Wasserstoff;

R(2) R(20)-C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>,

15

wobei eine CH<sub>2</sub>-Gruppe der Gruppe C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub> ersetzt sein kann durch -O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR(21)- oder -CONR(21);

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(20) CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24), -COOR(24), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

20

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und

25

- Methylsulfonylamino;
- R(22) und R(23)
- unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- 5 oder
- R(22) und R(23)
- gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;
- 10 R(24) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- r Null, 1, 2, 3, 4, oder 5;
- R(3), R(4), R(5) und R(6)
- unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> oder
- 15 OR(25);
- R(25) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, ein fluorierter Alkylrest der Formel -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>CF<sub>y</sub>H<sub>3-y</sub> oder Phenyl,
- das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe
- 20 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- x 0, 1, 2 oder 3;
- y 1, 2 oder 3;
- 25 R(7) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- R(9) Wasserstoff, OR(28) oder OCOR(28);
- R(28) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- R(10) und R(11)
- unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
- 30 Atomen;
- R(12), R(13), R(14) und R(15)
- unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -CN, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>,

- C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, -NO<sub>2</sub>, -Y-C<sub>s</sub>H<sub>2s</sub>-R(29), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,  
wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten,  
5 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -O-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR(30)-, -CONR(30)- oder -NR(30)CO-, wobei die Verknüpfung mit dem  
10 Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt;  
R(30) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;  
s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;
- R(29) Wasserstoff, Methyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33),  
15 -CONR(32)R(33), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,  
wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
20 NH<sub>2</sub>, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;  
R(31) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;  
R(32) und R(33)  
unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3  
25 oder 4 C-Atomen;  
oder  
R(32) und R(33)  
gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder  
30 -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;
- sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen der Formel I a nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,

worin bedeuten:

R(1) Wasserstoff;

R(2) R(20)-C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>;

5 R(20) CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,  
-CONR(22)R(23), -OR(24), -COOR(24) oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2

Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,

Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl,

Hydroxyethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl,

10 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(22) und R(23)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3  
oder 4 C-Atomen;

oder

15 R(22) und R(23)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von  
denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)-  
oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(24) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

20 r Null, 1, 2, 3, 4, oder 5;

R(3), R(4), R(5) und R(6)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5  
C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> oder  
OR(25);

25 R(25) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, ein fluorierter

Alkylrest der Formel -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>CF<sub>y</sub>H<sub>3-y</sub> oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2

Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,

Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy,

30 Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und

Methylsulfonylamino;

x 0, 1, 2 oder 3;

y 1, 2 oder 3;

R(7) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(9) Wasserstoff oder OR(28);

R(28) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(10) und R(11)

5 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(12), R(13), R(14) und R(15)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CN, CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub> oder  
10 -Y-C<sub>6</sub>H<sub>25</sub>-R(29);

Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -O-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR(30)-, -CONR(30)- oder -NR(30)CO-, wobei die Verknüpfung mit dem Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt;  
R(30) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

15 s Null, 1, 2, 3, 4 oder 5;

R(29) Wasserstoff, Methyl, CF<sub>3</sub>, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33), -CONR(32)R(33) oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(31) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(32) und R(33)

25 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

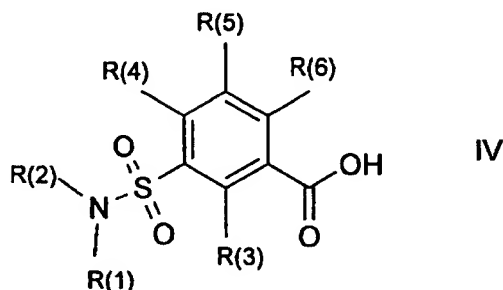
R(32) und R(33)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

30

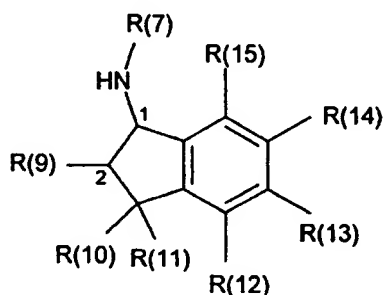
sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Carbonsäure der Formel IV,

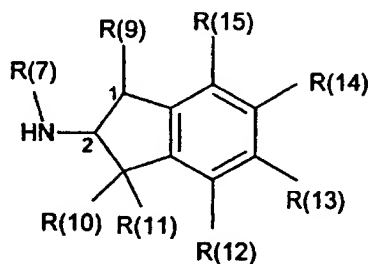


5

worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5) und R(6) die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen besitzen, in einer Amidierungsreaktion mit einem Amin der Formel V a oder V b umsetzt,



Va



Vb

10 worin R(7), R(9), R(10), R(11), R(12), R(13), R(14) und R(15) die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen besitzen.

15 7. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.

8. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon als Wirkstoff, zusammen mit  
20 pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen.



9. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments mit K<sup>+</sup>-Kanal-blockierender Wirkung zur Therapie und Prophylaxe von K<sup>+</sup>-Kanal mediierten Krankheiten.
- 5
10. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen, die durch Aktionspotential-Verlängerung behoben werden können.
- 10
11. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Reentry-Arrhythmien.
- 15
12. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von supraventrikulären Arrhythmien.
- 20
13. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern.
- 25
14. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon sowie eines Beta-blockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.
- 30
15. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5

und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon sowie eines IKs-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.  
PCT/EP 00/05370

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C311/16 C07D295/22 C07C311/20 C07C311/29 C07C311/21  
C07D217/02 C07C311/39 A61K31/18 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 258 096 A (ROUSSEL-UCLAF) 2 March 1988 (1988-03-02) cited in the application page 7, lines 34 - 43, 54 - 59; example 21; claims 1, 8 - 11	1,6-15
A	EP 0 915 087 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH) 12 May 1999 (1999-05-12) page 20, lines 10 - 16; claims 1, 8 - 10, 15 - 20	1,7-15
A	WO 95 18617 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD ET AL) 13 July 1995 (1995-07-13) page 2, lines 33 - page 3, line 5; example 69 Beispiel 69	1,7,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2000

Date of mailing of the international search report

06/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 258096 A	02-03-1988	FR 2603035 A	26-02-1988
		FR 2617480 A	06-01-1989
		AT 80393 T	15-09-1992
		AU 609052 B	26-04-1991
		AU 7725487 A	25-02-1988
		CA 1340479 A	06-04-1999
		DE 3781627 A	15-10-1992
		DE 3781627 T	06-05-1993
		DK 171485 B	25-11-1996
		ES 2052593 T	16-07-1994
		FR 2640625 A	22-06-1990
		GR 3005645 T	07-06-1993
		HU 44484 A, B	28-03-1988
		IE 61400 B	02-11-1994
		JP 2117097 C	06-12-1996
		JP 8019064 B	28-02-1996
		JP 63152354 A	24-06-1988
		US 5043347 A	27-08-1991
		US 5234944 A	10-08-1993
		ZA 8706143 A	26-10-1988
EP 915087 A	12-05-1999	DE 19749453 A	12-05-1999
		AU 9139898 A	27-05-1999
		CN 1219533 A	16-06-1999
		CZ 9803637 A	12-05-1999
		HR 980585 A	30-06-1999
		HU 9802590 A	28-04-2000
		JP 11236368 A	31-08-1999
		NO 985171 A	11-05-1999
		PL 329596 A	24-05-1999
		SK 154598 A	11-06-1999
		US 6015822 A	18-01-2000
		ZA 9810202 A	10-05-1999
WO 9518617 A	13-07-1995	AU 1867095 A	01-08-1995
		CA 2180841 A	13-07-1995
		EP 0738149 A	23-10-1996
		HU 75067 A	28-03-1997
		JP 9510188 T	14-10-1997
		NO 962842 A	28-08-1996
		US 5877218 A	02-03-1999
		US 5914349 A	22-06-1999
		US 5639913 A	17-06-1997
		US 5880159 A	09-03-1999
		US 5994408 A	30-11-1999
		US 5877221 A	02-03-1999
		ZA 9500144 A	08-09-1995

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05370

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C311/16 C07D295/22 C07C311/20 C07C311/29 C07C311/21  
C07D217/02 C07C311/39 A61K31/18 A61K31/445

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 258 096 A (ROUSSEL-UCLAF) 2. März 1988 (1988-03-02) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Zeilen 34-43, 54-59; Beispiel 21; Ansprüche 1, 8-11	1,6-15
A	EP 0 915 087 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH) 12. Mai 1999 (1999-05-12) Seite 20, Zeilen 10-16; Ansprüche 1, 8-10, 15-20	1,7-15
A	WO 95 18617 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD ET AL) 13. Juli 1995 (1995-07-13) Seite 2, Zeile 33 - Seite 3, Zeile 5; Beispiel 69	1,7,8



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. September 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Amsterdam, L

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 00/05370

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 258096 A	02-03-1988	FR 2603035 A	26-02-1988
		FR 2617480 A	06-01-1989
		AT 80393 T	15-09-1992
		AU 609052 B	26-04-1991
		AU 7725487 A	25-02-1988
		CA 1340479 A	06-04-1999
		DE 3781627 A	15-10-1992
		DE 3781627 T	06-05-1993
		DK 171485 B	25-11-1996
		ES 2052593 T	16-07-1994
		FR 2640625 A	22-06-1990
		GR 3005645 T	07-06-1993
		HU 44484 A, B	28-03-1988
		IE 61400 B	02-11-1994
		JP 2117097 C	06-12-1996
		JP 8019064 B	28-02-1996
		JP 63152354 A	24-06-1988
		US 5043347 A	27-08-1991
		US 5234944 A	10-08-1993
		ZA 8706143 A	26-10-1988
EP 915087 A	12-05-1999	DE 19749453 A	12-05-1999
		AU 9139898 A	27-05-1999
		CN 1219533 A	16-06-1999
		CZ 9803637 A	12-05-1999
		HR 980585 A	30-06-1999
		HU 9802590 A	28-04-2000
		JP 11236368 A	31-08-1999
		NO 985171 A	11-05-1999
		PL 329596 A	24-05-1999
		SK 154598 A	11-06-1999
		US 6015822 A	18-01-2000
		ZA 9810202 A	10-05-1999
WO 9518617 A	13-07-1995	AU 1867095 A	01-08-1995
		CA 2180841 A	13-07-1995
		EP 0738149 A	23-10-1996
		HU 75067 A	28-03-1997
		JP 9510188 T	14-10-1997
		NO 962842 A	28-08-1996
		US 5877218 A	02-03-1999
		US 5914349 A	22-06-1999
		US 5639913 A	17-06-1997
		US 5880159 A	09-03-1999
		US 5994408 A	30-11-1999
		US 5877221 A	02-03-1999
		ZA 9500144 A	08-09-1995